대한간학회지 제 7 권 제 4 호 2001 ; 467 - 474

간세포암종 진단에 있어서 자동화 분석기로 측정한 AFP-L3와 PIVKA-II의 임상적 유용성

연세대학교 의과대학 내과학교실 소화기내과*, 임상병리학과†

김 철* ·한광협* ·백용한* ·송건훈* ·정재연* ·박정엽* ·박영수*
이현웅* ·전태주* ·한재용* ·이관식* ·전재윤* ·문영명* ·이경률† ·김현숙†

Abstract

Clinical Implication of Automatically Analysed AFP-L3 and PIVKA-II in the Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma

Cheol Kim, M.D.*, Kwang Hyub Han, M.D.*, Yong Han Paik, M.D.*, Kun Hoon Song, M.D.*, Jae Yeon Jeong, M.D.*, Jeong Youp Park, M.D.*, Young Soo Park, M.D.*, Hyun Woong Lee, M.D.*, Tae Joo Jeon, M.D.*, Jae Yong Han, M.D.*, Kwan Sik Lee, M.D.*, Chae Yoon Chon, M.D.*, Young Myoung Moon, M.D.*, Kyoung Rhyul Lee, M.D.†, and Hyon Suk Kim, M.D.†

Department of Internal Medicine and Clinical Pathology†, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea*

Background/Aims: Prothrombin induced by Vitamin K Antagonist-II (PIVKA-II) and alpha-fetoprotein (AFP) subtype reacting with Lens Culinaris Agglutinin (AFP-L3) are known as specific tumor markers for HCC. Recently a more sensitive EIA method for PIVKA-II and an automatic analyzer with Liquid Phase Binding Assay method (LBA method) for AFP-L3 have been developed. The aim of this study was to evaluate the feasibility of PIVKA-II and AFP-L3 measured by newly developed methods as complementary tumor markers to AFP in the diagnosis of HCC. **Methods:** The serum concentration of AFP, PIVKA-II, and a fraction of AFP-L3 were determined from 188 patients with HCC and 118 patients with various liver diseases including 46 with liver cirrhosis, 10 with chronic hepatitis, 50 with metastatic liver cancers, and 12 with benign tumors of the liver. AFP was measured by EIA, PIVKA-II by sensitive EIA, and AFP-L3 by the LBA method with LiBASys Auto-analyzer. The cutoff values for AFP, PIVKA-II, and AFP-L3 were 400 ng/mL, 40 mAU/mL, and 15%, respectively. **Results:** The sensitivity and specificity of serum PIVKA-II were 69.2% and 76.5%, respectively. Sixty-two (51.2%) of 121 patients with HCC, in which AFP was less than 400 ng/mL were PIVKA-II positive. The sensitivity and specificity of serum AFP-L3 were 48.8% and 90.8%, respectively. When AFP-L3 was used in combination with PIVKA-II, 31 (46.3%) of the 67 patients with small less than 3 cm HCC were positive for at least one of these markers. **Conclusion:** PIVKA-II measured by sensitive EIA may be useful for the diagnosis of HCC with low AFP level. AFP-L3 and PIVKA-II may improve the detection rate of small HCCs less than 3 cm. **(Korean J Hepatol 2001;7:467-474)**

Key Words: AFP, PIVKA-II, AFP-L3, Hepatocellular carcinoma, Tumor markers

◇ 접수 2001년 9월 3일; 수정본 접수 2001년 10월 17일; 승인 2001년 11월 26일

◇ Abbreviations: HCC, hepatocellular carcinoma; LC, Liver cirrhosis; CH, Chronic hepatitis; FBL, Focal benign lesion; FNH, Focal nodular hyperplasia; AFP, Alpha-fetoprotein; PIVKA-II, Protein induced by Vitamin K Absence or Antagonist-II; AFP-L3, Alpha-fetoprotein subtype reacts with Lens Cullinaris Agglutinin; EIA, Enzyme immunoassay; LBA, Liquid-phase Binding Assay.

◇ 책임저자: 한광협, 서울특별시 서대문구 신촌동 134 신촌세브란스병원 내과학교실 (우) 120-752
Phone: 02) 361-5433; Fax: 02) 393-6884; E-mail: gihankhys@yumc.ac.or

서 론

간세포암종(이하 간암으로 약함)은 조직검사를 통해서 확진이 되나 임상적으로 초음파, CT, MRI, 혈관촬영 등과 같은 영상적 진단 방법과 간암 특이적인 혈청학적 표지자의 검사를 통해 진단할 수 있다. 현대 과학의 발달과 더불어 영상적 진단법은 최근에 눈부시게 발전하여 간내에 1 cm 이하의 작은 종괴도 찾아내며 종괴의 혈류도 확인할 수 있을 뿐 아니라 전암병변과 조기간암의 감별도 어느 정도 가능한 수준까지 진보하였다. 그러나 이러한 영상적 진보에도 불구하고 간암의 조기진단을 위하여 영상적 진단의 적용은 환자에게 불필요한 의료비 부담을 줄 수 있어 선별검사 목적의 초음파검사를 제외한 영상적 진단은 일단 간암이 의심되는 경우에 단계적 정밀 검사를 적용하는 것이 바람직하며 광범위한 선별검사의 적용을 위해서는 보다 간편한 진단법이 필요하다.

간암이 진단된 환자에서 치료 후에 치료효과와 재발여부를 판정하는 데 있어서 CT나 MRI 등이 유용하게 사용되며 비교적 정확하게 진단이 되고 있다. 그러나 영상적 진단기술의 발달에도 불구하고 간암세포의 존재가 영상에 나타나기 전인 subclinical stage에 해당되는 경우이거나 영상적으로 종양이 비종양부위와 동질성을 갖거나 반복적 치료를 받은 경우는 간암세포의 존재에도 불구하고 영상적 진단기술에서는 잔존 간암의 확인이 어려워 치료결과에 대한 오판을 할 수 있다. 이러한 점을 극복하는 길은 여러 다른 방사선학적 modality로 검사를 시행하거나 일정 기간을 두고 반복적 검사를 통해 종양의 성장을 지켜봄으로서 확인할 수 있으나 역시 환자에게 정신적, 경제적 부담을 많이 줄 수 있다. 따라서 보다 간편한 방법으로 간암의 조기진단과 잔존 간암을 확인하는 검사법의 개발이 요구된다. 이러한 점에서 종양표지자 검사는 혈액을 채취하여 상태를 알아보는 점에서 편리성과 경제성에서 장점이 있다.

혈청 alpha-fetoprotein (AFP)은 간암의 대표적인 종양표지자로서, 복부 초음파 검사와 함께 간암의 진단 및 치료 후 추적검사로서 매우 중요한 검사항목이다. 그러나, 진행성 간암에서의 민감도가 50-60%, 3 cm 이하의 소간암에서는 20-30%[1]로 충분치 못하며 알코올성 간염, 바이러스성 간염 및 간경변같은 양성 간질환에서도 증가되는 경우가 있다.[2] 따라서, 간암에 특이적이면서 AFP의 보조적 종양표지자의 역할을 할 수 있는 종양표지자의 필요성이 대두되었다.

AFP-L3 및 PIVKA-II는 간암에서 혈청 AFP의 보조적인 종양 표지자로서 유용하다는 보고들이 있다. 특히 AFP-L3는 최근 Liquid-Phase Binding Assay (LBA)라는 자동화 분석방법이 개발되어 임상적 유용성이 높을 것으로 기대되며, 국내에서 몇 차례 임상적 유용성에 대한 보고들이 있었으나[3] 대상자 수가 적고 소간암 진단에 있어서의 두 종양표지자의 역할에 대한 연구가 미흡하였다.

저자들은 B형 간염 유행지역인 우리나라에서 최근 혈청 AFP 검사만으로 간세포암의 정확한 진단이 어려웠던 환자들을 포함하여 AFP-L3와 PIVKA-II를 측정하여 간암의 조기진단과 임상경과를 관찰하는 데 유용한 검사인지를 알아보고자 하였다.

대상과 방법

2000년 7월부터 2001년 3월 사이에 내원한 306명의 환자를 대상으로 하였으며, 환자의 구성은 간암 환자 188명, 만성간염 10명, 간경변 46명, 담관세포암 및 전이성간암 50명, 양성 간종양 12명 이었다. 간암 환자에서 HBsAg, anti-HCV 양성률은 각각 82.1%, 13.9%이었으며 비간암 환자에서의 HBsAg, anti-HCV 양성률은 각각 60.0%, 10.9% 이었다. 환자 혈청에서 AFP, AFP-L3, PIVKA-II를 측정하여 간암 진단에 있어서 이들 종양표지자의 예민도, 특이도를 조사하였으며, 간암 크기와의 연관성을 분석하였다. 188명의 간암 환자 중 조직검사나 수술을 통해 간암으로 확진된 환자는 43명 (22.9%) 이었고 3 cm 이하의 소간암은 67명 이었다. 306명의 환자 중에는 혈청 AFP가 400 ng/mL 미만인 간암 환자 121명, AFP가 20 ng/mL 이상인

Table 1. Serum Levels of AFP, PIVKA-II, AFP-L3 in HCC and Non-HCC Groups

	AFP			PIVKA-II		AFP-L3	
	< 20	20-400	400 <	-	+	-	+
HCC	64 (34.0%)	57 (30.4%)	67 (35.6%)	58 (31.8%)	130 (69.2%)	96 (51.2%)	92 (48.8%)
Other cancer	35 (70.0%)	14 (28.0%)	1 (2.0%)	42 (84.0%)	8 (16.0%)	45 (90.0%)	5 (10.0%)
LC	44 (95.6%)	1 (2.2%)	1 (2.2%)	38 (82.6%)	8 (17.4%)	42 (91.3%)	4 (8.7%)
CH	3 (30.0%)	5 (50.0%)	2 (20.0%)	8 (80.0%)	2 (20.0%)	10 (100%)	0 (0.0%)
FBL	8 (66.7%)	3 (25.0%)	1 (8.3%)	10 (83.3%)	2 (16.7%)	12 (100%)	0 (0.0%)

*, Other cancer: cholangiocarcinoma, metastatic liver cancer; *, LC: liver cirrhosis, CH: chronic hepatitis; *, FBL: focal benign lesion of liver (hemangioma, cyst, FNH, fatty liver).

비간암 환자 26명, 즉 혈청 AFP 수치만으로는 간암 진단이 어려웠던 147명의 환자가 포함되어 있었다. 나머지 145명의 환자는 만성간염이나 간경변증으로 추적관찰하던 중 복부전산화 단층촬영이나 자기공명 영상촬영에서 새로운 병소가 확인되거나 전형적인 영상 소견을 보였으며 혈관조영술에서 다혈관성 종괴 등의 간암에 합당한 소견이 관찰되었을 때 간암으로 진단하였다. 혈청 AFP는 electro-chemiluminescence immunoassay (Boehringer manheim co, Von, Germany)로 측정하였고, PIVKA-II는 sensitive EIA (FRS$^{®}$, SRL co, Tokyo, Japan) 방법으로 측정하였다. 혈청 AFP-L3는 LiBASys Auto-analyzer (Wako, Osaka, Japan) 기기를 이용하여 LBA 방법으로 측정하였다. 간세포암 진단을 위한 AFP, AFP-L3, PIVKA-II의 기준값은 각각 400 ng/mL, 15%, 40 mAU/mL으로 하였다. 통계분석은 SPSS-WIN version 10.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA)으로 시행하였다. 통계분석은 t-test, Chi-square test, Mann-Whitney test, Wilcoxon test, Spearman's test, Levene's test 등을 시행하였다.

결 과

대상환자의 평균연령은 54.5±10.7세이었으며 성별은 남녀가 각각 225명, 81명이었다. 간암군의 B형, C형 간염 유병률은 각각 82.1%, 13.9%이었으며 비간암군에서는 각각 60.0%, 10.9%로 두 군에서 모두 B형 간염 유병률이 높았다. 간암 환자 188명중 64명(34.0%)에서 혈청 AFP치가 20 ng/mL 미만이었고, 57명(30.4%)은 20 이상 400 이하의 수치를 나타냈으며 67명(35.6%)에서 혈청 AFP치가 400보다 높았다. 간경변증 환자중 2명(4.4%)에서 혈청 AFP치가 20 이상이었고, 만성간염 환자 10명중 7명에서 혈청 AFP치가 20 이상이었다. 간암 환자중 130명(69.2%)에서 혈청 PIVKA-II치가 40 mAU/mL 이상이었고, 92명(48.8%)에서 혈청 AFP-L3치가 15% 이상이었다. 간경변 환자중 8명(17.4%)에서 혈청 PIVKA-II치가 40 mAU/mL 이상이었고, 4명(8.7%)에서 혈청 AFP-L3치가 15% 이상이었다. 만성간염 및 양성 간종양 환자중 혈청 AFP-L3치가 15% 이상인 환자는 없었다(표 1).

대상환자를 혈청 AFP치에 따라 1군(20 미만), 2군(20 이상 400 미만), 3군(400 이상)으로 나누었을 때, 만성간염 환자는 1군 3명(30%), 2군 5명(50%), 3군 2명(20%)이었고, 간경변 환자는 1군 44명(95.5%), 2군 1명(2.2%), 3군 1명(2.2%)이었다. 간암 환자 188명은 1군 64명, 2군 57명, 3군 67명이었다(표 1).

간암 진단에 있어서 AFP, AFP-L3, PIVKA-II의 예민도/특이도는 각각 35.6%/95.8%, 48.8%/90.8%, 69.2%/76.5%로 나타났다. 간암 진단에 있어 PIVKA-II의 예민도는 AFP보다 높았으나, 특이도는 낮았다. AFP-L3 경우에는 특이도에서는 AFP와 비슷하였으나 예민도는 AFP보다 높았다. 한편, AFP+PIVKA-II, AFP+AFP-L3를 조합하여 두가지 중 한가지라도 양성인 경우를 보았을 때는 예민도/특이도가 각각 71.5%/73.4%, 54.5%/84.7%로 간암 진단에 있어 예민도가 향상되는 것으로

Table 2. Sensitivity, Specificity of AFP, PIVKA-II, AFP-L3 for the Dagnosis of HCC

Cut-off value	AFP 400 ng/mL	PIVKA-II 40 mAU/mL	AFP-L3 15%	AFP+PIVKA	AFP+AFP-L3
Sensitivity	35.6	69.2	48.8	71.5	54.5
Specificity	95.8	76.5	90.8	73.4	84.7
Pos Pred value	93.1	81.0	88.4	81.3	85.2
Neg pred value	48.5	63.2	55.1	61.5	54.7

Table 3. Positive rate for PIVKA-II and AFP-L3 in relation to AFP levels in patients with HCC

AFP (ng/mL)	Number of patients	PIVKA-II (400 mAU/mL)	AFP-L3 (15%)	PIVKA-II+AFP-L3
< 20	64 (34.0%)	30 (46.9%)	8 (12.5%)	31 (48.4%)
20-400	57 (30.4%)	32 (56.1%)	31 (54.4%)	43 (75.4%)
> 400	67 (35.6%)	51 (76.1%)	47 (70.1%)	58 (86.5%)
Total	188	113 (60.1%)	86 (45.7%)	132 (70.2%)

Table 4. Positive rate for PIVKA-II and AFP-L3 in relation to AFP levels in patients with small HCC ($\leq$ 3 cm)

AFP (ng/mL)	Number of Patients	PIVKA-II (40 mAU/mL)	AFP-L3 (15%)	PIVKA-II+AFP-L3
< 20	28 (41.8%)	8 (28.6%)	2 (7.2%)	9 (32.1%)
20-400	29 (43.3%)	9 (31.0%)	11 (37.9%)	16 (55.2%)
> 400	10 (14.9%)	4 (40.0%)	4 (40.0%)	6 (60.0%)
Total	67	21 (31.3%)	17 (25.4%)	31 (46.3%)

나타났다(표 2).

간암 환자 188명에서 혈청 AFP치에 따른 AFP-L3의 양성률은 1군에서 12.5% 이었으며, 2군에선 54.4% 이었고, 3군에선 70.1% 이었다. 혈청 AFP치가 20 이상 400 미만인 간암 환자에서 상대적으로 양성률이 높은 것으로 나타났다. 혈청 AFP치에 따른 PIVKA-II의 양성률은 1군에서 46.9%, 2군에선 56.1%, 3군에선 76.1% 이었다. 혈청 AFP치가 400미만인 간암 환자에서 PIVKA-II의 양성률이 51.2%로 나타났다(표 3).

소간암 환자 67명에서 혈청 AFP에 따른 AFP-L3, PIVKA-II의 양성률은 1군에서 각각 7.2%, 28.6% 이었으며, 2군에선 각각 37.9%, 31.0% 이었고, 3군에선 각각 40.0%, 40.0%이었다. 소간암 환자 중 혈청 AFP치가 400보다 큰 경우는 10명(14.9%) 이었으나, 혈청 PIVKA-II가 40 이상인 경우는 21명(31.3%), AFP-L3가 15% 이상인 경우는 17명(25.4%), PIVKA-II와 AFP-L3의 병합검사시 하나라도 양성인 경우는 31명(46.3%)이었다(표 4).

혈청 AFP, AFP-L3, PIVKA-II와 간암과의 조직학적 분화도(Edmonson grade)와의 상관관계를 조사하였는 바 통계학적으로 유의성은 없었지만 혈청 AFP, AFP-L3는 조직학적 분화도가 나쁠수록 증가하는 경향이었다(그림 1).

고 찰

AFP는 분자량이 72,000인 태아 간세포에서 정상적으로 합성되는 태아당단백으로서 산모에서 임신 중, 후반기에서 일부 상승되며 태아와 신생아에서도 생성된다, 혈청 AFP은 임상에서 사용되는 간암의 대표적인 종양표지자로서 복부 초음파 검사와 함께 간암의 조기진단 및 치료 후 추적검사로서 매우 중요한 검사항목이다. 그러나, 간암의 진단

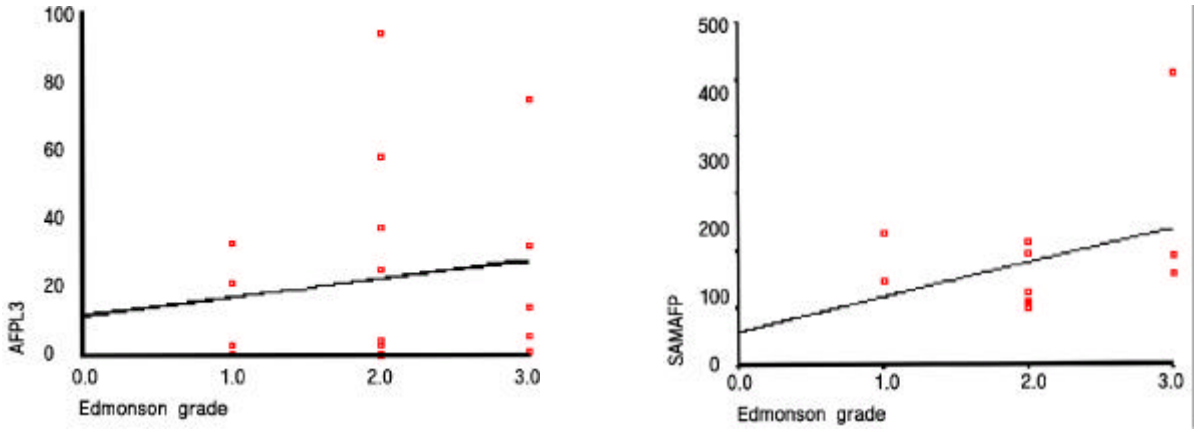

Figure 1. The correlation of AFP, AFP-L3 levels and histologic grading. *, SAMAFP : 혈청 AFP 수치

기준을 400 ng/mL 이상으로 정할 경우 진행성 간암에서의 예민도가 50-60%, 3 cm 이하의 소간암에서는 20-30%[1]로 다소 미흡하다. 또한 알코올성 간염, 바이러스성 간염 및 간경변과 같은 양성 간질환에서도 간세포 파괴와 염증에 의해 AFP gene의 transcription의 활성도가 자극되어 증가되는 경우가 있어 감별을 요한다.[2] 그러나 대부분 양성질환의 경우 200 ng/mL 이상 상승하는 경우는 많지 않으며 일시적 상승으로 반복 검사시 감소하는 경우가 대부분이다. 또한 ALT치가 상승되는 경우에는 위양성이 높으나 ALT치가 정상인 경우에서 AFP가 상승되는 경우는 간암 존재에 대한 정밀검사를 요한다. 혈청 AFP 수치는 종양의 분화도와 크기와 연관이 있어 분화도가 좋으며 종양의 장경이 2 cm 이하인 경우 잘 상승되지 않아 소간암 진단에서 예민도가 낮다. 한 등[4-6]의 연구에서는 400 ng/mL 이상을 기준시 29.9%이 양성이었으며 20 ng/mL 이상을 기준으로 하는 경우 65.8%이었다. 본 연구 결과 중 간암 진단에 있어 혈청 AFP의 예민도가 35.6%로 기존 보고보다 낮게 나온 것은 혈청 AFP 수치상 간암 진단이 어려웠던 환자가 상대적으로 많이 포함되었기 때문이다.

사람의 AFP는 분자당 한 개의 asparagine으로 연결되는 소당류(oligosaccharide)를 포함하는데 이 당분의 미세구조에 차이가 있으며, lectin의 종류에 따라 친화성이 다른 여러 분획이 있음이 알려져 있다.[7] Lens culinaris agglutinin-A (LCA-A)에 반응하는 AFP은 전기영동상 음극으로부터 나타나는 순서에 따라 각각 L1, L2, L3로 구분되며 간암에서는 AFP-L3 분획이 주로 증가한다. 1996년 Aoyagi 등[8]이 fucosylated index(총 AFP중 lectin-reactive species의 비율)를 계산하여 양성질환과 감별하는데 적용하여 기준치를 18% 이상으로 정할 경우 예민도가 69%, 특이도 96%로 특이도가 높다고 보고하였다.

그러나 이 경우 AFP가 100 ng/mL 이상으로 상승되어야 적용이 가능하였다. 최근 Coupling lectin-affinity electrophoresis로 AFP 수치가 30 ng/mL 이상시에도 가능하여 cut-off value를 15%로 정할 경우 예민도 61%, 특이도 95%였다. 국내의 연구[3]에서도 예민도 32.5-65%, 특이도 85.7-94.7%를 보고하였다.

AFP-L3는 간암의 크기나 진행정도와는 관계가 적은 것으로 조사되었고 국내의 변[3] 등도 관련성이 없는 것으로 보고하였다. 그러나 최근 Kanazawa[9] 등은 혈청 AFP-L3가 간암의 공격성(aggressiveness) 정도를 반영할 수 있다고 하였고 본 연구에서도 통계학적으로 상관관계는 없었지만 Edmonson grade가 증가할수록 AFP-L3치가 증가하는 경향이 있었다. Tanaka[10,11] 등은 혈청 AFP-L3가 간절제술

후 간암의 재발을 예측할 수 있는 유의한 표지자로 보고하였다. 국내의 연구에서도 만성 간질환에서 간암 병발에 대한 음성예측도와 간암치료 후 재발에 대한 양성예측도에서 유용하다고 하였다. AFP-L3 양성이나 종양을 발견할 수 없었던 간경변에서 추후 수개월 뒤 간암이 발견된다는 보고도 있어 Fei 등은 간경변 및 만성간염 환자를 추적관찰 하는데 있어서 간암을 조기진단하는데 혈청 AFP-L3가 중요한 표지자라고 하였다.[12-17] 따라서 조기진단에 도움이 될 수 있을 것으로 기대하였으나 2 cm 이하 간암에서 예민도가 48%로 낮은 편이다.

따라서 최근 자동화 분석기의 개발로 검사가 보다 간편해졌고 경제성과 예민도를 상승시켰지만 AFP-L3검사는 예민도와 비용을 고려할 때 아직까지 선별검사의 적용은 제한적이며 확인을 위한 검사나 예후를 판별하는 데 더 임상적으로 유용하리라 판단된다.

PIVKA-II (protein induced by vitamin K absence or antagonist-II)는 vitamin K 결핍시, 헤파린 등의 항응고제 투여시, 간실질장애시 간에서 합성되는 비정상적인 프로트롬빈으로 생성 기전은 아직 불확실하다.[18] Liebman 등은 1984년에 프로트롬빈의 다클론 항체를 이용한 방사성 동위원소 면역검사법으로 혈청중의 PIVKA-II를 측정하는 방법을 개발하였다.[19] 최근 PIVKA-II 항원에 선택적으로 반응하는 단클론항체를 이용한, 효소면역측정법을 개발함으로써 검사의 특이도와 편리성이 향상되었고 1998년 부터 예민도가 우수한 효소면역측정법이 상용화되었다.[20]

PIVKA-II는 AFP치가 낮은 환자에서 간암의 진단에 유용한 것으로 보고하였는데,[21] 본 연구에서도 혈청 AFP치가 400 ng/mL 미만인 간세포암 환자 중 51.2%에서 양성 소견을 보였으며 변[3] 등의 경우 43%에서 양성이었다. 간암을 진단하는데 있어서 혈청 PIVKA-II가 혈청 AFP보다 예민도, 특이도, 양성예측도, 음성예측도, 정확성이 더 우수하며, 두 가지 표지자를 함께 시행하면 간암의 예민도를 높여 진단율을 향상시킬 수 있다. 본 연구에서도 PIVKA-II의 예민도가 AFP보다 유의하게 높았으며, PIVKA-II와 AFP를 같이 시행했을 경우 간암 진단에 있어서 예민도를 크게 향상 시킬 수 있었다. 본 연구에서는 AFP로 간암 진단이 어려운 환자를 다수 포함한 관계로 AFP와 PIVKA-II의 예민도, 특이도를 비교하는데 있어서 제한점이 있었다.

현재 소간암에서는 19-48% 예민도로 전체 간암에서는 35-90%의 예민도를 보고하였으며 최근 Saitoh 등[22]은 Avidin Biotin Complex 방법으로 검사법을 개량하여 검사성적을 향상시켰다. 그러나 아직 조기간암의 진단을 위한 screening으로 예민도가 충분하지는 않아서 AFP와 동시에 검사를 적용하는 것이 도움이 될지는 연구가 필요하다. PIVKA-II가 간암의 예후에도 중요하다는 보고가 있으나 국내조사에서 변[3] 등은 간암의 크기나 결절의 수와 연관성이 적은 것으로 보고되었다. AFP가 간암 치료 후 치료 반응을 추적하는 데 유용한 지표로 사용되듯이 PIVKA-II 역시 수치의 변화로 치료 반응을 확인하는 데 유용하며 본 연구 결과에서 자료를 보여주지는 못했으나 치료 전 AFP 수치가 낮은 환자에서 치료 반응을 판단하는 데 유용할 것으로 생각된다. AFP-L3는 일본에서는 치료 후 잔존 간암 확인에 유용하며 예후인자로 사용하는 데 유용하다고 하였으나 본 연구에서는 아직 확인하지는 못하였다.

최근 Sassa 등[23]은 PIVKA-II와 AFP-L3를 같이 시행할 경우 크기가 2 cm 이하인 소간암의 진단율을 향상시킬 수 있다고 보고하였는데, 본 연구에서도 AFP 단독으로 시행했을 경우보다(14.9%) PIVKA-II와 AFP-L3를 같이 시행했을 경우(46.3%) 3 cm 이하의 소간암의 진단율이 유의하게 높았다.

한편, 간암에 대한 종양표지자로 serum alpha-L-fucosidase, 혈중 soluble intercellular adhesion molecule-1 (sICAM-1) 등이 유용하다는 보고가 있으나 임상적 유용성은 좀 더 지켜볼 필요가 있다.[24]

LBA 방법으로 측정한 혈청 AFP-L3는 혈청 AFP가 20-400 ng/mL로 약간 상승되어 있는 환자에서 간암을 확진하는 데 유용할 것으로 생각되나 (표 3), 간암의 선별검사에 이용하는 것은 추가적

연구를 통한 확인이 필요하다. 혈청 PIVKA-II는 혈청 AFP이 낮은 간암 환자의 진단과 임상경과 확인에 유용하며 혈청 AFP-L3와 PIVKA-II는 3 cm 이하 소간암의 조기 진단율을 향상시킬 수 있을 것으로 생각되나 비용 문제가 선결 과제로 생각된다.

요 약

배경 및 목적: PIVKA-II와 AFP-L3는 간암에 특이성이 있는 종양표지자로 알려져 있다. 최근에 보다 민감한 면역효소법이 개발되어 PIVKA-II의 간세포암에 대한 민감도가 향상되었고, AFP-L3도 과거에 수동적인 전기영동법이 아닌 자동화분석기로 측정할 수 있게 됨에 따라 검사의 특이성 및 편이성의 향상을 가져 왔다. 이에 본 저자들은 최근 새로이 개발된 검사방법으로 혈청 PIVKA-II와 AFP-L3를 측정하여 B형 간염 유행지역인 우리나라에서 간암을 진단하는데 있어서 두 종양표지자의 유용성을 알아보고자 하였다. **대상과 방법**: 306명의 환자(남자 225명, 여자 51명, 평균연령 54세, 간암 188명, 만성간염 10명, 간경변증 46명, 전이성 간암 50명, 양성 간종양 12명)의 혈청을 채취하여 혈청 내 AFP, PIVKA-II, AFP-L3를 측정하였다. αFP는 electrochemiluminescence immunoassay (Boehringer manheim co, Von, Germany) 방법으로, PIVKA-II는 sensitive EIA (FRS®, SRL co, Tokyo, Japan), AFP-L3는 LiBASys Auto-analyzer (Wako, Osaka, Japan)를 이용한 LBA 방법으로 측정하였다. 간암 진단을 위한 AFP, PIVKA-II, AFP-L3의 기준값은 400 ng/mL, 40 mAU/mL, 15%으로 하였다. **결과**: 간암 진단에 있어서 혈청 PIVKA-II의 민감도, 특이도는 각각 69.2%, 76.5% 이었다. AFP가 400 ng/mL 이하인 121명의 간암 환자에서 PIVKA-II를 측정한 결과 62명(52.1%)에서 양성 소견을 보였다. 간세포암 진단에 있어서 혈청 AFP-L3의 민감도, 특이도는 각각 48.8%, 90.8%이었다. AFP-L3를 PIVKA-II와 함께 측정했을 때 3 cm 이하의 크기를 가진 67명의 소간암 환자중 31명(46.3%)은 두 종양표지자 중 적어도 하나에서 양성 소견을 보였다. **결론**: 혈청 PIVKA-II는 AFP가 증가되어 있지 않은 간암을 진단하는데 있어서 중요한 보조적 종양표지자의 역할을 할 것으로 생각되며, AFP-L3와 PIVKA-II를 같이 시행하면 크기가 3 cm 이하인 소간암의 진단률을 향상시킬 수 있을 것으로 기대되나 이에 대한 전향적 연구가 필요하다. AFP-L3는 AFP 위양성 환자의 확인 검사로 유용할 것으로 기대된다.

참 고 문 헌

1. Chen DS, Sheu JC, Sung JL, et al. Small hepatocellular carcinima: A clinicopathological study in thirteen patients. Gastroenterology 1982;83:1109-1119.
2. Oka H, Kurioka N, Kim K, et al. Prospective study of early detection of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis. Hepatology 1990;12:680-687.
3. 변병훈, 박영민, 배시헌, 등. 원발성 간암에서 PIVKA-II 및 Lens Culinaris Agglutinin-A 반응성 Alpha-fetoprotein(αFP-L3)의 임상적 유용성. 대한간학회지 2000;6:205-214.
4. 한광협, 안상훈, 김동기, 등. 간암 고위험군의 조기진단을 위한 선별검사(Screening) 방안 수립 및 효과 평가 연구. 대한암학회지 2000;32:1084-1092.
5. 한광협, 문희용, 김범수, 등. 원발성 간암환자의 간염 바이러스 감염유형에 따른 임상양상 및 예후. 대한내과학회지 2001;60:22-31.
6. 안상훈, 한광협, 윤영훈, 등. 한국인에서 간암발생의 위험요인 분석. 대한내과학회지 2001;60:123-130.
7. Taketa K, Ichikawa E, Taga H, et al. Antibody-affinity blotting, a sensitive technique for the detection of α-fetoprotein separated by lectin affinity electrophoresis in agarose gels. Electrophoresis 1989;10:492-497.
8. Aoyagi Y, Oguro M, Yanagi M, et al. Clinical significance of simultaneous determinations of alpha-fetoprotein and des-r-carboxy prothrombin in monitoring recurrence in patients with hepatocellular carcinoma. Cancer 1996;77:1781-1786.
9. Knazawa N, Okuda K, Nagashima J, et al. Prognostic significance of lens culinaris agglutinin reactive alpha-fetoprotein and high sensitive des-[gamma]-carboxy prothrombin after surgery for hepatocellular carcinoma. [Abstract]. J Gastroenterol Hepatol 2000;15(Suppl):F56.
10. Tanaka M, Satomura S, Saito A, et al. Evaluation of lens culinaris agglutinin-reactive alpha-fetoprotein (αFP-L3) is the most significant prognostic factor for hepatocellular carcinoma after treatment. [Abstract]. J Gastroenterol Hepatol 2000;15(suppl):F10.
11. Tanaka M, Okuda K, Kuromatsu R, et al. Predictive significance of lens culinaris agglutinin A-reactive alpha-fetoprotein(αFP-L3) in recurrence of patients with hepatocellular carcinoma after hepatic resection. [Abstract]. Gut 1997;15(Supple):182.
12. Li F, Zhang W, Zaho S, et al. A study of E-PHA and LCA-A-reactive alpha-fetoprotein as early indicator of hepatocellular carcinoma. [Abstract]. J Gastroenterol Hepatol

2000;15(Suppl):I119.
13. 이준성, 윤정환, 이효석 등. 혈청 Alpha-Fetoprotein (αFP) 치가 의미있게 상승하면서 복부 초음파상 종괴가 없는 만성 간질환 환자에서 Lens Culinaris Agglutinin - A 에 반응하는 αFP 분획 측정의 간세포암 진단에 대한 유용성. 대한간학회지 1998;4:120-130.
14. 김신묵, 김현수, 조천영, 등. 간세포암 감별진단에 있어서 Lens Culinaris Agglutinin-A에 반응하는 αFP 분획의 유용성. 대한소화기학회지 1997;30:634-641.
15. Shimauchi Y, Tanaka M, Kuromatsu R, et al. A simultaneous monitoring of lens culinaris agglutinin a reactive alpha-fetoprotein and gamma-carboxy-prothrombin as an early diagnosis of hepatocellular carcinoma in the follow-up of cirrhosis patients. [Abstract]. J Gastroenterol Hepatol 2000; 15(Suppl):F56.
16. Sakai M, Saito A, Katagiri S, et al. Clinical significance of α FP-L3 in hepatocellular carcinoma. J Gastroenterol Hepatol 2000;15(Suppl):F53.
17. Van KV, Van MH, Chinh TT, et al. Lectin affinities of alpha-fetoprotein in the differential diagnosis of hepatocellular carcinoma and chronic liver diseases. [Abstract]. J Gastroenterol Hepatol 1999;14(Suppl):A24.
18. Stenflo J, Suttie JW. Vitamin K-dependent formation of carboxyglutamine acid. Annu Rev Biochem 1997;46:157-172.
19. Liebman HA, Furie BC, Tong MJ, et al. Des-γ-carboxy (abnormal) prothrombin as a serum marker of primary hepatocellular carcinoma. N Engl J Med 1984;310:1427-1431.
20. Okuda H, Nakanishi T, Takatsu K, et al. Serum levels of des-gamma-carboxy prothrombin measured using the revised enzyme immunoassay kit with increased sensitivity in relation to clinicopathologic features of solitary hepatocellular carcinoma. Cancer 2000;88:544-549.
21. Nakao A, Suzuki Y, Isshiki K, et al. Clinical evaluation of plasma abnormal prothrombin (des-γ-carboxy prothrombin) in hepatobiliary malignancies and other disease. Am J Gastroenterol 1991;86:62-66.
22. Saitoh S, Ikeda K, Koida I, et al. Serum des-r-carboxy-prothrombin concentration determined by the avidin-biotin complex method in small hepatocellular carcinoma. Cancer 1994;74:2918-2923.
23. Sassa T, Kumada T, Nakano S, et al. Clinical utility of simultaneous measurement of serum high-sensitivity des-gamma-carboxy prothrombin and Lens culinaris agglutinin A-reactive alpha-fetoprotein in patients with small hepatocellular carcinoma. European Journal of Gastroenterology & Hepatology 1999;11:1387-1392.
24. 박현주, 이정일, 동석호, 등. αFP가 낮은 간세포암 환자에서 혈중 sICAM-1의 간세포암 표지자로서의 의의. 대한간학회지 1998;4:346-357.